Metoclopramid STADA 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 1 mg Metoclopramidhydrochlorid (als Metoclopramidhydrochlorid x $1H_2O$).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 1,80 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) und 0,20 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E216).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Metoclopramid STADA wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV),
- Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie verursacht werden (RINV),
- Symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die durch akute Migräne hervorgerufen werden. Metoclopramid kann in Kombination mit oralen Schmerzmitteln verwendet werden, um die Resorption des Schmerzmittels bei akuter Migräne zu fördern.

Kinder und Jugendliche

Metoclopramid STADA wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 9-18 Jahren) zur:

- Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) als Sekundäroption.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg (entsprechend 10 ml Lösung zum Einnehmen) und kann bis zu dreimal täglich gegeben werden.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 30 mg (entsprechend 30 ml Lösung zum Einnehmen) oder 0,5 mg/kg (entsprechend 0,5 ml/kg) Körpergewicht.

Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) (Kinder und Jugendliche im Alter von 9-18 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht und kann bis zu dreimal täglich eingenommen werden (oral). Die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden beträgt 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Dosierungstabelle

Alter	***Körpergewicht***	***Dosierung***	***Häufigkeit***
9-18 Jahre	30-60 kg	5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen)	Bis zu dreimal täglich
15-18 Jahre	Mehr als 60 kg	10 mg (10 ml Lösung zum Einnehmen)	Bis zu dreimal täglich

Die maximale Therapiedauer zur Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) beträgt 5 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist eine Dosisreduzierung auf der Grundlage der Nieren- und Leberfunktion und der Gebrechlichkeit insgesamt zu erwägen.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Kreatinin-Clearance ≤15 ml/min) ist die Tagesdosis um 75% zu reduzieren.

Aufgrund der Graduierung des Messbechers ist Metoclopramid STADA 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht für die Anwendung bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium bestimmt.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15-60 ml/min) ist die Dosis um 50% zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund der Graduierung des Messbechers ist Metoclopramid STADA 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen von 9 – 18 Jahren (30 – 60 kg Körpergewicht) mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bestimmt.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion muss die Dosis um 50% reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund der Graduierung des Messbechers ist Metoclopramid STADA 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen von 9 – 18 Jahren (30 – 60 kg Körpergewicht) mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion bestimmt.

Kinder und Jugendliche

Metoclopramid ist bei Kindern unter 1 Jahr kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der Graduierung des Messbechers ist Metoclopramid STADA 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 9 Jahren (mit weniger als 30 kg Körpergewicht) bestimmt.

Art der Anwendung

Für eine genaue Dosierung liegt der Packung ein graduierter Messbecher bei. Mithilfe des Messbechers können Mengen von 5 ml und 10 ml zuverlässig abgemessen werden. Die Flasche hat einen Gießring mittels dessen die Lösung zum Einnehmen in den graduierten Messbecher gegossen wird.

Bitte entnehmen Sie die Dosierung der obenstehenden Dosierungsempfehlung. Diese enthält das Dosierschema und die Menge an Lösung zum Einnehmen, die der Flasche entnommen werden muss.

Die Lösung wird vor den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen.

Ein Abstand von mindestens 6 Stunden zwischen zwei Einnahmezeitpunkten muss eingehalten werden, selbst im Fall von Erbrechen oder Abstoßen der Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Die maximale empfohlene Behandlungsdauer beträgt 5 Tage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl- 4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Verdacht auf oder bestätigtes Phäochromozytom aufgrund des Risikos schwerer hypertensiver Episoden, gastrointestinale Blutungen, mechanische Obstruktionen oder gastrointestinale Perforation, bei denen die Stimulierung der gastrointestinalen Motilität ein Risiko darstellt,
- Vorgeschichte neuroleptischer oder durch Metoclopramid verursachter Spätdyskinesie,
- Epilepsie (gesteigerte Anfallshäufigkeit und -stärke),
- Morbus Parkinson,
- Kombination mit Levodopa oder dopaminergen Agonisten (siehe Abschnitt 4.5),
- bekannte Vorgeschichte von Methämoglobinämie mit Metoclopramid oder eines NADH-Cytochrom-b5-Reduktase-Mangels,
- Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr, aufgrund des erhöhten Risikos extrapyramidaler Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neurologische Erkrankungen

Extrapyramidale Erkrankungen können, besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen und/oder bei der Anwendung hoher Dosierungen, auftreten. Diese Reaktionen treten normalerweise zu Beginn der Behandlung auf und können selbst nach nur einer einzigen Gabe auftreten. Metoclopramid muss im Falle extrapyramidaler Symptome unverzüglich abgesetzt werden. Diese Auswirkungen klingen nach dem Absetzen im Allgemeinen vollständig ab, bedürfen aber gegebenenfalls einer symptomatischen Behandlung (Benzodiazepine bei Kindern und/oder anticholinerge Antiparkinsonmittel bei Erwachsenen).

Die in Abschnitt 4.2 angegebene Zeitspanne von mindestens 6 Stunden muss zwischen jeder Gabe von Metoclopramid eingehalten werden, selbst im Fall von Erbrechen und dem Abstoßen der Dosis, um eine Überdosis zu vermeiden.

Eine längere Behandlung mit Metoclopramid kann besonders bei älteren Patienten eine Spätdyskinesie verursachen, die irreversibel sein kann. Die Behandlung darf aufgrund des Risikos einer Spätdyskinesie 3 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn klinische Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten.

Malignes neuroleptisches Syndrom wurde für Metoclopramid in Kombination mit Neuroleptika sowie mit Metoclopramid-Monotherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Metoclopramid ist im Fall von Symptomen eines malignen neuroleptischen Syndroms unverzüglich abzusetzen und eine entsprechende Behandlung ist einzuleiten.

Besondere Sorgfalt ist bei Patienten mit zugrundeliegenden neurologischen Erkrankungen und bei Patienten, die mit zentral wirkenden Arzneimitteln behandelt werden, erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Symptome von Morbus Parkinson können durch Metoclopramid ebenfalls verstärkt werden.

Methämoglobinämie

Es wurde über Methämoglobinämien berichtet, die in Zusammenhang mit einem NADH-Cytochrom-b5-Reduktase-Mangel stehen können. In solchen Fällen muss Metoclopramid unverzüglich und dauerhaft abgesetzt werden und entsprechende Maßnahmen (wie eine Behandlung mit Methylenblau) sind einzuleiten.

Herzerkrankungen

Es gab Berichte schwerwiegender kardiovaskulärer unerwünschter Wirkungen, einschließlich Fälle von Kreislaufkollaps, schwerwiegender Bradykardie, Herzstillstand und QT-Verlängerung im Anschluss an die parenterale Anwendung von Metoclopramid, insbesondere bei intravenöser Anwendung (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Anwendung von Metoclopramid, besonders für die intravenöse Anwendung bei älteren Patienten, bei Patienten mit Erregungsleitungsstörungen (einschließlich QT-Verlängerung), Patienten mit nicht korrigiertem Elektrolyt-Ungleichgewicht, Bradykardie und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, ist besondere Vorsicht geboten.

Intravenöse Anwendungen müssen als langsame Bolus-Injektion gegeben werden (über eine Zeitpanne von mindestens 3 Minuten), um das Risiko von Nebenwirkungen (z.B. Hypotonie, Akathisie) zu verringern.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion oder schweren Leberfunktionsstörungen wird eine Dosisverringerung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombination

Levodopa oder dopaminerge Agonisten und Metoclopramid antagonisieren sich in ihrer Wirkung (siehe Abschnitt 4.3).

Zu vermeidende Kombination

Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Metoclopramid.

Zu berücksichtigende Kombination

Aufgrund der prokinetischen Wirkung von Metoclopramid kann sich die Resorption bestimmter Arzneimittel verändern.

Anticholinergika und Morphinderivate

Anticholinergika sowie Morphinderivate und Metoclopramid antagonisieren sich in ihrer Wirkung auf die gastrointestinale Motilität.

Zentral dämpfend wirkende Arzneimittel (Morphinderivate, Anxiolytika, sedierende H_1-Antihistaminika, sedierende Antidepressiva, Barbiturate, Clonidin und ähnliche)

Die dämpfende Wirkung dieser Arzneistoffe auf das Zentralnervensystem wird durch Metoclopramid verstärkt.

Neuroleptika

Metoclopramid kann das Auftreten von extrapyramidalen Erkrankungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Neuroleptika begünstigen.

Serotonerge Arzneimittel

Die Anwendung von Metoclopramid mit serotonergen Arzneimitteln wie SSRIs kann das Risiko für das Auftreten eines Serotonin-Syndroms erhöhen.

Digoxin

Metoclopramid kann die Bioverfügbarkeit von Digoxin verringern. Eine sorgfältige Beobachtung der Digoxin-Plasmakonzentration ist erforderlich.

Ciclosporin

Metoclopramid erhöht die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin (C_{max} um 46% und Exposition um 22%). Eine sorgfältige Überwachung der Ciclosporin- Plasmakonzentration ist erforderlich. Die klinische Auswirkung ist unklar.

Mivacurium und Suxamethonium

Eine Metoclopramid-Injektion kann die Dauer der neuromuskulären Blockade erhöhen (durch Hemmung der Plasma-Cholinesterase).

Starke CYP2D6-Hemmer

Metoclopramidspiegel können bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP2D6-Hemmern wie Fluoxetin und Paroxetin ansteigen. Obwohl die klinische Signifikanz unklar ist, ???ten Patienten hinsichtlich Nebenwirkungen beobachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 exponierte Schwangere) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Metoclopramid kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Wenn die Gabe von Metoclopramid am Ende der Schwangerschaft erfolgt, kann das Auftreten eines extrapyramidalen Syndroms beim Neugeborenen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften (wie bei Neuroleptika) nicht ausgeschlossen werden. Metoclopramid ist am Ende der Schwangerschaft zu vermeiden. Wenn Metoclopramid angewendet wird, muss eine neonatale Überwachung erfolgen.

Stillzeit

Metoclopramid wird in geringem Maße in die Muttermilch ausgeschieden. Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen können nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird Metoclopramid während der Stillzeit nicht empfohlen und der Abbruch der Anwendung von Metoclopramid muss erwogen werden.

Fertilität

Metoclopramid verursachte eine reversible Beeinträchtigung der Spermatogenese bei Ratten. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unklar (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Metoclopramid kann Somnolenz, Benommenheit/Schwindel, Dyskinesie und Dystonien verursachen, die die Sehkraft sowie die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Liste von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse Häufigkeit	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Methämoglobinämie, die in Zusammenhang mit NADH-Cytochrom-b5-Reduktase-Mangel stehen kann, besonders bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.4) Sulfhämoglobinämie, hauptsächlich bei gleichzeitiger Gabe hoher Dosen von Schwefel-freisetzenden Arzneimitteln
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Bradykardie, insbesondere bei intravenöser Anwendung
Nicht bekannt	Herzstillstand, der kurz nach Injektion auftritt, und der nach einer Bradykardie auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4); atrioventrikulärer Block, Sinusknotenstillstand insbesondere bei intravenöser Anwendung, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm; Torsade de pointes;
Endokrine Erkrankungen*	
Gelegentlich	Amenorrhö, Hyperprolaktinämie,
Selten	Galaktorrhö
Nicht bekannt	Gynäkomastie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion (einschließlich anaphylaktischer Schock, insbesondere bei intravenöser Anwendung)
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Somnolenz
Häufig	Extrapyramidale Erkrankungen (besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen und/oder wenn die empfohlene Dosis überschritten wird, selbst im Anschluss an die Gabe einer einzigen Dosis des Arzneimittels) (siehe Abschnitt 4.4), Parkinsonismus, Akathisie
Gelegentlich	Dystonie, Dyskinesie, getrübter Bewusstseinszustand
Selten	Krämpfe besonders bei epileptischen Patienten
Nicht bekannt	Spätdyskinesie, die während oder nach längerer Behandlung besonders bei älteren Patienten auftreten und bestehen bleiben kann (siehe Abschnitt 4.4), malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression
Gelegentlich	Halluzination
Selten	Verwirrtheitszustand
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, besonders bei intravenöser Anwendung
Nicht bekannt	Schock, Synkope nach Anwendung als Injektion. Akute Hypertonie bei Patienten mit Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.3).

* Endokrine Erkrankungen bei längerer Behandlung in Zusammenhang mit einer Hyperprolaktinämie (Amenorrhö, Galaktorrhö und Gynäkomastie).

Die folgenden Reaktionen, die mitunter gleichzeitig auftreten, werden bei hohen Dosierungen häufiger beobachtet:

- Extrapyramidale Symptome: akute Dystonie und Dyskinesie, Parkinson- Syndrom, Akathisie, selbst im Anschluss an die Gabe einer einzelnen Dosis des Arzneimittels, besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4).
- Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Halluzination.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4- hydroxybenzoat. Dies kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermög-

licht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Symptome

Extrapyramidale Erkrankungen, Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Halluzination und Herz- und Atemstillstand können auftreten.

Therapie

Im Fall von extrapyramidalen Symptomen, die mit Überdosierung in Zusammenhang stehen oder nicht, ist die Behandlung nur symptomatisch (Benzodiazepine bei Kindern und/oder anticholinerge Antiparkinsonmittel bei Erwachsenen).
Eine symptomatische Behandlung und eine anhaltende Überwachung der kardiovaskulären und respiratorischen Funktionen müssen in Einklang mit dem klinischen Zustand durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prokinetika
ATC-Code: A03FA01
Metoclopramid ist ein zentraler Dopamin-Antagonist. Ferner zeigt es eine peripher cholinerge Aktivität. Zwei Hauptwirkungen können unterschieden werden: 1. ein antiemetischer Effekt und 2. eine beschleunigte Magenentleerung und Dünndarmpassage.
Die antiemetische Wirkung wird über einen zentralen Angriffspunkt am Hirnstamm (Chemorezeptoren - Triggerzone des Brechzentrums), vermutlich durch eine Hemmung dopaminerger Neurone vermittelt. Die Motilitätssteigerung wird zum Teil ebenfalls von übergeordneten Zentren gesteuert, gleichzeitig spielt aber auch ein peripherer Wirkungsmechanismus über eine Aktivierung postganglionärer cholinerger Rezeptoren und möglicherweise eine Hemmung dopaminerger Rezeptoren des Magens und Dünndarms eine Rolle.
Die unerwünschten Wirkungen bestehen hauptsächlich in extrapyramidalen Symptomen (unwillkürlichen krampfartigen Bewegungen), denen der Dopaminrezeptoren-blockierende Wirkungsmechanismus von Metoclopramid im ZNS zugrunde liegt.
Bei länger dauernder Anwendung kann es wegen des Ausfalls der dopaminergen Hemmung der Prolaktinsekretion zur Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Serum kommen. Galaktorrhö und Störungen des Menstruationszyklus bei Frauen und Gynäkomastie bei Männern sind beschrieben; sie bilden sich nach Absetzen der Medikation zurück.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe in nicht retardierter Darreichungsform wird Metoclopramid schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 – 120 Minuten, im Mittel nach ca. 1 Stunde, erreicht. Die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Metoclopramid beträgt im Mittel ca. 60 – 80%.

Verteilung und Metabolismus

Nach oraler Gabe von 10 mg Metoclopramid in nicht retardierter Darreichungsform wurden bei 6 Probanden maximale Plasmakonzentrationen in Höhe von 42 – 63 ng Metoclopramid/ml bestimmt. Die maximalen Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe können sehr unterschiedlich sein. Dies wird auf den interindividuell variablen *First-pass*-Metabolismus für Metoclopramid zurückgeführt. Für die Eliminationshalbwertszeit wurden Werte zwischen 2,6-4,6 Stunden ermittelt. Metoclopramid bindet nur geringfügig an Plasmaproteine. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 2,2 und 3,4 l/kg.

Elimination

Metoclopramid passiert die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über. Es wird zum Teil unverändert (ca. 20%), zum anderen Teil nach Metabolisierung in der Leber in Konjugation mit der Glucuron- oder Schwefelsäure über die Niere ausgeschieden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die Clearance von Metoclopramid wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um bis zu 70% reduziert. Die Plasmaeliminationshalbwertzeit wird erhöht (circa 10 Stunden bei einer Kreatinin-Clearance von 10 – 50 ml/Minute und 15 Stunden bei einer Kreatinin- Clearance <10 ml/Minute).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose wurde eine Akkumulation von Metoclopramid beobachtet, die mit einer 50%igen Verringerung der Plasma- Clearance verbunden war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Die akute Toxizität wurde an verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Hund) geprüft. Das Vergiftungsbild entspricht den unter Abschnitt 4.9 aufgeführten Symptomen.
Chronische Toxizität/subchronische Toxizität
Bei subchronischer und chronischer Gabe von oralen und intravenösen Dosen zeigten sich bei allen Tieren übereinstimmende Vergiftungsbilder: bei Hund und Kaninchen verringerte Futteraufnahme, reduzierte Körpergewichtsentwicklung, Diarrhö, Leukozytose und Anämie, Erhöhung von LDH und AP, Sedierung, Anorexie; bei der Ratte eine Erhöhung von SGOT, SGPT und Gesamtbilirubin.
Die niedrigste toxische Dosis lag nach chronischer Gabe an Ratte und Hund zwischen 11 – 35 mg/kg; der tödliche Dosisbereich dürfte zwischen 35 – 115 mg/kg per os zu erwarten sein. Die niedrigste toxische Dosis am Hund lag zwischen 6 – 18 mg/kg i.v., am Kaninchen zwischen 2 – 10 mg/kg i.v.
Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
Einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung wurde Metoclopramid nicht unterzogen. Untersuchungen zur Mutagenität von Metoclopramid an 3 Bakterienstämmen (Salmonella) erbrachten keinen Hinweis auf mutagene Eigenschaften.
In einer 77-Wochen-Studie zum tumorerzeugenden Potenzial an Ratten mit oralen Dosen, welche 40-fach über der humantherapeutischen Dosis lagen, ließen sich mit Ausnahme einer Erhöhung des Prolaktinspiegels keine weiteren Besonderheiten aufzeigen. Auch konnte bisher weder aus klinischen noch epidemiologischen Studien eine Korrelation zwischen chronischer Anwendung prolaktinstimulierender Substanzen und der Mamma-Tumorigenese gefunden werden.
Reproduktionstoxizität
Reproduktionsstudien wurden an drei Tierspezies (Maus, Ratte und Kaninchen) durchgeführt. Bis in den höchsten geprüften Dosisbereich (116,2 bzw. 200 mg/kg oral) ergaben sich keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Eigenschaften.
Dosierungen, die zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels führten, haben bei Ratten reversible Spermatogenesestörungen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218),
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216),
Gereinigtes Wasser,
zur pH-Einstellung: Salzsäure und Natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre.
Nach Anbruch 12 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
30 ml, 50 ml und 100 ml Flasche:
Braunglasflasche Typ III mit weißem Plastikverschluss (PP) und graduiertem Messbecher aus transparentem Plastik (PP). Der Becher ist geeignet für die zuverlässige Dosierung von 5 und 10 ml.
150 ml Flasche:
Braunglasflasche Typ III mit weißem Plastikverschluss (HD-PE), rotem Originalitätsring (PP) und graduiertem Messbecher aus transparentem Plastik (PP). Der Becher ist geeignet für die zuverlässige Dosierung von 5 und 10 ml.
Braunglasflasche mit 30 ml, 50 ml, 100 ml und 150 ml Lösung zum Einnehmen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
STADA Arzneimittel GmbH
1190 Wien

8. Zulassungsnummer
136716

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
30. Dezember 2015

10. Stand der Information
Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.